

**A Wegener granulomatózis és a gyulladásos miopátiák  
tüdőmanifesztációjának klinikai megjelenésével és ezek kialakulásához  
vezető immunológiai eltérésekkel kapcsolatos vizsgálatok**

**Dr. Komócsi András**

Doktori (Ph. D.) értekezés tézisei

Ph. D. Program: B/372 A polysztémás autoimmun kórképek immunológiai és  
klinikai vonatkozásai

Pécs, 2004

***Témavezető: Prof. Dr. Czirják László***

## **I. Bevezetés**

A szisztémás autoimmun kórképek - mint gyűjtőfogalom által összekapcsolt heterogén szindrómacsoportok - kóreredete nem ismert. A betegségek inicializálásában genetikai hajlamot, illetve károsodást feltételezünk. A betegség végső képe azonban egyéb moduláló hatások, diétás, hormonális, infekciós és egyéb környezeti tényezők együttes hatásának függvénye. Mind a genetikai tényezők, mind környezeti faktorok hatása együttesen, az immunrendszer működését befolyásoló mediátorok (citokinek, kemokinek) felszabadulását, az immunválasz módját (celluláris/humorális válasz) meghatározó Th1/Th2 rendszer megváltozott egyensúlyát, oxidatív gyökök felszaporodását, gyulladásos szövetpusztulást, megnövekedett kollagénszintézist és az extracelluláris mátrixproteinek depozícióját eredményezi. Mindez végül az érintett szervek strukturális károsodáshoz és elégtelen működéséhez vezet.

Számos esetben nyert bizonyítást, hogy a betegség által okozott károsodás mértékét lokális tényezők befolyásolják. A helyi gyulladásban szerepet játszó mechanizmusokra a szisztémás keringésből nyert mintákból szerzett adatok segítségével csak közvetve tudunk következtetni. A károsító folyamatok jobb megismerése hozzájárulhat a kórkép progresszióját jobban befolyásoló, illetve kevésbé súlyos mellékhatásokkal járó, célzott, illetőleg oki terápia kialakításához, azonban ezek megismeréséhez az aktív folyamat területéről történő mintavételre van szükség.

A tüdő érintettségének az autoimmun kórképek közt kórképenként változó a jelentősége. A szisztémás autoimmun kórképek egy részében így a szisztémás szklerózisban (SSc), a dermato / polimiozitiszben (DM/PM) és a Wegener granulomatózisban (WG) a prognózist döntően befolyásolja a tüdőérintettség megléte, illetve a betegség lefolyása során észlelt progressziója. A tüdő vizsgálatában mindennaposan alkalmazott diagnosztikus módszer, a bronchoalveoláris lavage (BAL), lehetőséget nyújt abban, hogy segítségével a gyulladásos folyamat helyéről illetve annak közvetlen közeléből jussunk, annak sejtes elemeit jellemző mintához anélkül, hogy a beteget invazív vizsgálat kockázatának tennénk ki.

A poliszisztémás autoimmun betegségek tüdőmanifesztációjának kezdeti szakaszára klinikai tünetekkel kísért vagy ezek hiányában látenszen zajló

gyulladás jellemző. Nem feltártak azok a mechanizmusok melyek a gyulladást a tüdőparenchyma pusztulásával járó különböző fokú szövetpusztulással kísért alveolitisz vagy a néhány kórképben jelentkező granulóma képződés irányába indítják el. Eddigi ismereteink alapján ebben fontos szerepet tulajdonítunk a szerzett immunválasz sejtjei által a gyulladás területén szecernált citokineknek.

## **II. Célkitűzések**

Célunk a szisztémás autoimmun betegek tüdőérintettségének aktivitás jeleinek vizsgálata volt. Ezeket kerestük és próbáltuk eldifferenciálni a nem aktív jelektől, a rendelkezésre álló modern, non-invazív diagnosztikai eszközök segítségével. Laboratóriumi vizsgálataink során BAL folyadékból és perifériás vérből nyert minták vizsgálatával próbáltunk a klinikai kép kialakításáért felelős immunológiai eltéréseket kimutatni.

### *1. Bronchoalveoláris lavage sejtösszetételének vizsgálata kezelt DM/PM-es betegekben*

Vizsgálataink során a DM/PM klinikai/laboratóriumi tüneteit, ezek előfordulási arányát kívántuk vizsgálni a pulmonális érintettség megítélése céljából. Arra kerestünk választ, hogy az izomfolyamat tekintetében remissziót mutató DM/PM-es betegcsoportból egymásra épülő, non-invazív vizsgálati stratégia segítségével kiemelhető-e az immunszuppresszív kezelés mellett, a betegség remissziója ellenére fennálló alveolitiszes betegek.

Mivel egyéb kórképekben szerzett ismeretek alapján az alveolitisz típusa annak terápiás válaszkészségét befolyásolja, meg kívántuk határozni az alveolitisz típusát (limfocitás/granulocitás).

Célul tűztük ki az alveoláris makrofágok osztódási arányának vizsgálatát, annak kiderítésére, hogy az alveoláris térbe történő monocita sejtinflux mellett, a helyi proliferációnak mekkora szerepe van a mosófolyadékban észlelt emelkedett sejtszám kialakításában és ez milyen összefüggésben állhat az alveolitisz egyéb jellemzőivel.

### *2. Wegener granulomatózisos betegek tüdőérintettségének nagy felbontású komputertomográfiás (HRCT) vizsgálata*

A betegek követése során kiemelt jelentőségű annak megítélése, hogy az adott képkeltető eljárások által leírt morfológiai eltérések mennyiben tükröznek destruktív folyamatokat és mennyiben azok lezajlása utáni részben reparatív,

részben inaktív maradványok. A HRCT alkalmas számos, hagyományos röntgennel nem kimutatható eltérés ábrázolására, melyek diagnosztikai jelentősége még nem teljesen tisztázott. Ezért egy, követéses tanulmányt készítettünk megválaszolando a következő kérdéseket:

- milyen reziduális károsodás marad a standard immunszuppresszív kezelést követően a WG-es betegek tüdejében?
- lehetséges-e a HRCT segítségével elkülöníteni az aktív gyulladásos és az inaktív, heges léziókat, illetve a leírt morfológiai eltérések mennyiben tükröznek destruktív folyamatokat és mennyiben azok lezajlása utáni részben reparatív, részben inaktív maradványok.
- a perzisztáló kerekárnyékok gyulladásos fészekként a relapszus magasabb gyakoriságával járnak-e.

### *3. T limfocita alcsoportok és monocita citokinszekréció vizsgálata Wegener granulomatózisban*

Célul tűztük ki a Wegener granulomatózisos betegek T sejt szubtypusainak és monocitának vizsgálatát, elemelve azok fenotipusos és funkcionális sajátosságait, különös tekintettel a Th1/Th2 immunregulációban szerepet játszó citokinek expressziójára.

Vizsgálatokat terveztünk a korábban a Wegener granulomatózisban is leírt, CD28-at nem vagy csökkent mértékben expresszáló sejtek kompartmentizációjának és citokinszekréciójának jellemzésére.

Elemezni kívántuk a citomegalovírus (CMV) szeropozitivitás és a T-helper sejtek CD28 expressziója közti összefüggést. és a CMV fertőzés esetleges a Wegener granulomatózis klinikai képét módosító hatását.

### **III. Beteganyag és Módszerek**

1. A POTE II. sz. Belgyógyászati Klinika Immunológiai osztályán gondozott 30 DM/PM beteg közül non-invazív vizsgálatok alapján kiválasztott 8 és 2 szintén az alábbi kivizsgálással kiválasztott szkleroderma / miozitisz overlap szindrómás beteg került a vizsgálatba bevonásra.

Pulmonális érintettségre utaló panaszok, mellkas röntgen és légzésfunkciós módszerekkel kizárt eseteknél nagy felbontású tüdő CT vizsgálatot végeztünk. Tejüveghomály és/vagy fibrózis jelentkezése esetén az aktív alveolitisz kizárására BAL vizsgálatot végeztünk. 5 egészséges, nem-dohányzó önkéntes

vizsgálatából származó adatokat használtuk kontroll értékeként. Az egészséges kontrollcsoportban észlelt átlagértéket a szórás kétszeresével meghaladó sejtszámokat (átlag + 2 SD) tekintettük emelkedettnek (azaz. 87.000/ml feletti értékeket a BAL összsejtszám, 3.720/ml a BAL neutrofil, és 12.200/ml BAL limfocita számnál). Limfocitás és granulocitás alveolitisz diagnózisát abban az esetben mondtuk ki, ha az adott sejtpopuláció abszolút sejtszáma meghaladta a fenti normál értékeket. Ha mind a limfocita és granulocita szám emelkedése jelen volt, ezt kevert alveolitiszként értékeltük.

A BAL folyadékból készített citocentrifugás készítményeken az alveoláris makrofágok proliferációját immuncitokémiával, streptavidin-biotin-peroxidáz módszert használva a Ki-67 proliferációs sejtmag antigén jelölésével határoztuk meg.

2. A Lübecki egyetem reumatológiai klinikáján észlelt 28 aktív tüdőérintettségű WG-os beteg bevonásával a mellkas HRCT eltérések megítélésére követéses vizsgálatot végeztünk. A WG diagnózisát az 1990-es ACR kritériumoknak és az 1992-es Chapel Hill-i konferencia definíciójának megfelelően állítottuk fel.

A betegek HRCT vizsgálaton esetek át a remisszió-indukáló kezelés előtt, majd egy második vizsgálatot végeztünk a legalább 6 hónapos remisszió idején. Összevetettük a 2 HRCT vizsgálat során észlelt morfológiai eltéréseket. A betegeket további 26.5 hónapig követtük (IQR: 20.0-33.8) annak megállapítása céljából, hogy a reziduális léziók a relapszusok emelkedett arányát jelzik-e.

3. A limfocita szubpopulációk és a CMV szeropozitivitás vizsgálatába 40 a Lübecki Egyetem Reumatológiai Klinikáján gondozott beteget vontunk be. Perifériás vérmintából izolált fehérvérsejtek áramlási citometriás analízisét valamint szérum mintákból történő aCMV-IgG és IgM meghatározást végeztünk. Az immunhisztológiai vizsgálatokhoz 3 WG-es beteg hirtelen fagyasztott felső légúti biopsziás mintáját használtuk fel.

Perifériás vérből származó sejtmintákon PMA-ionomycin illetve LPS stimulációt követően intracelluláris, direkt immunofluoreszcens jelölést követően, többparaméteres, áramlási citometriával vizsgáltuk a CD4+ a sejtek citokinprofilját.

Vizsgáltuk kezeletlen és az előzetes methotrexat vagy trimetoprim-sulphamethoxazol kezelés ellenére relapszusba került WG-os betegek

monocitának citokin expresszióját, valamint követéses vizsgálattal az expresszióknak a klinikailag effektív citosztatikus kezelés során látható változását. 5 betegből akik perifériás vérében a CD4+CD28- sejtek aránya meghaladta a 10%-ot, immunglobulinnal konjugált mikromágneses módszerrel (Miltenyi Microbeads) ezen sejtcsoport deplécióján alapuló izolációját végeztük el. Az így nyert CD4+CD28- depletált és CD4+CD28- dúsított sejtkultúrákban vizsgáltuk a sejtek felszíni markerkészletét, citokin és perforin termelését valamint a tenyészetek felülúszójából végzett ELISA meghatározásokkal az anti-CD3 antitest stimuláció hatására jelentkező citokinszekréciót.

#### **IV. Eredmények**

1. Megállapítottuk, hogy a DM-PM-es betegek közt még az izom-enzimvizsgálatok és a klinikai tünetek alapján hatásos, kortikoszteroid vagy kortikoszteroid + azatioprint tartalmazó, immunosuppresszív kezelés mellett is, számos esetben kimutatható aktív alveolitisz jelenléte. A nem invazív módszerek segítségével (mellkas Rtg., spirometria, CO diffúziós kapacitás és nagy felbontású tüdő CT (HRCT)) kiválasztott 8 DM/PM-es beteg bronchoalveoláris lavage (BAL) vizsgálata során az egészséges önkéntesekben észlelt értékekhez képest 5 esetben emelkedett összsejtszámot, 1 esetben limfocitás 4 esetben kevert alveolitist észleltünk. Az ugyanebben a vizsgálatsorozatban vizsgált 2 szkleroderma-miozitisz overlap szindrómás beteg közül egynél észleltünk limfocitás alveolitist. 4 miozitiszes betegnél észleltük a Ki-67 expresszáló alveoláris makrofágok számának megemelkedését. (a betegek 36%-a,  $9.8 \pm 8.4\%$  Ki-67 pozitív makrofág), míg a nem differenciált kollagenózisos betegek és az egészséges kontroll csoportban ezen sejtek száma alacsonynak bizonyult. A különböző autoimmun betegségben szenvedő valamint a kontrollcsoport BAL sejtmintáinak adatai értékelése során pozitív korrelációt találtunk a BAL granulocita arány és a Ki-67+ makrofágok aránya között ( $r=0.5775$ ,  $p<0.001$ ). A makrofágok Ki-67 pozitivitásával kapcsolatban további korrelációt nem találtunk, sem más sejtek arányával, sem a tüdőfunkciós paraméterekkel összevetve.

2. Az iniciális HRCT-n leggyakrabban észlelt eltérés a szoliter vagy többszörös kerekárnyék volt, amit 17 betegnél észleltünk. Ezek elhelyezkedésében nem volt predilekció megfigyelhető, az elváltozások nem respektálták az érintett lebeny határait, sem centrális sem szubpleurális irányban. Az átmérők mediánja 18.0 mm (14.0-28.0) volt. Csak 8 esetben a 17 beteg közül voltak a kerekárnyékok a

mellkasfelvételen is észlelhetők. 4 betegnél észleltünk centrális kavitációt ami csak a HRCT-n volt látható.

Fokális tejüveghomály 12 betegnél volt megfigyelhető, ezek elhelyezkedésében sem volt predilekció megfigyelhető, így a dorzális részekben sem voltak gyakoribbak, mint más tüdőrégiókban. Egyik esetben sem volt a mellkasröntgen felvételen eltérés. Vonalas árnyék 11 betegnél jelentkezett. 6 esetben szeptális 6 esetben nem szeptális vonalak voltak megfigyelhetőek 1 betegnél mindkét típus előfordult.

Az immunszuppresszív kezelésre bekövetkező változás a tejüveghomály esetében volt a legegyszerűbb, ezek mindegyike eltűnt a kontrollvizsgálat idejére. A kerekárnyékok esetében heterogénebb válasz volt megfigyelhető. 8 betegnél a nodulusok felszívódtak nyom nélkül vagy lineáris elváltozás hátrahagyásával. 7 betegnél csak részleges felszívódás volt megfigyelhető, ami a méret csökkenésében vagy többszörös léziók esetén azok számának csökkenésével. 2 betegnél a léziók változatlanok maradtak. A perzisztáló nodulusok átmérője 14.0 mm (9.0-15.0) volt.

A kerekárnyékok kezdeti mérete nem korrelált a terápiára adott válasszal valamint a spikuláció jelensége megfigyelhető volt mind a későbbiekben perzisztáló mind a regrediáló nodulusokon. A centrális üregképződés ezzel szemben prognosztikailag fontos jelnek bizonyult a centrális kavitációt mutató 4 beteg közül 3 esetben teljes resolúciót figyeltünk meg, míg a negyedik esetében a kavitált granulóma mérete 60%-os csökkenést mutatott a ciklofoszfamid terápia végére és az MTX kezelés alatt teljesen felszívódott. Így minden betegnél, akiben a granulómákban centrális üregképződés mutatható ki ez az aktív reverzibilis folyamat jelének tekinthető.

A vonalas árnyékok tekintetében is heterogén volt a terápiát követő viselkedés. Az első HRCT-n szeptális és nem-szeptális vonalak 6-6 betegnél voltak megfigyelhetőek. 2 betegnél tűntek el ezek mindkét kategóriában a kezelés hatására. Mindkét kategóriában a másik 4 esetben a kontroll HRCT-n változatlanul megfigyelhetőek voltak a vonalas árnyékok. A kontroll vizsgálaton a vonalas árnyékok emelkedett számát észleltük. Ekkorra új szeptális vonalazottság jelent meg 6 és a lebenykehatárt nem követő árnyék 2 betegnél. A HRCT morfológia nem nyújtott segítséget a terápiára reverzibilis és a perzisztáló vonalak elkülönítéséhez.

A második HRCT-t követően 26.5 hónapig (20.0-33.8) követtük a betegeket. Ez idő alatt 10 relapszust észleltünk. 4 esetben a relapszus a tüdőt is érintette, míg

6 esetben nem pulmonális relapszus történt. Sem a reziduális nodulusok sem a vonalas árnyékok jelenléte nem kapcsolódott magasabb relapszusgyakorisághoz. A relapszusgyakoriság 44% volt a reziduális kerekárnyékok mellett, 38% a vonalas árnyékok eseteiben és 42% azoknál, akiknél a 2. HRCT negatív volt. A pulmonális és nem pulmonális relapszusok egyenletesen oszlottak el a 3 csoport közt.

3. A monociták intracitoplazmatikus IL-12 és TNF $\alpha$  expressziója szignifikánsan emelkedett volt az egészséges kontrollhoz képest, az aktív folyamat idején vett mintákban, míg az IL-8 termelő sejtek aránya nem volt emelkedett. Az orális cyclophosphamid és kortikosteroid kezeléssel elért remisszióban a monociták emelkedett IL-12 és TNF $\alpha$  expressziója normalizálódott. A cyclophosphamid aktív metabolitja *in vitro* az IL-12 mRNA expressziójának down-regulációját idézte elő.

Immunohisztológiai vizsgálataink alapján a Wegener granulomatózis területéről származó szövetmintákban a CD4+ T-sejtek túlnyomó része CD28-at nem expresszál és ezen sejtek INF $\gamma$  és TNF $\alpha$  szekréciót mutatnak.

A CD4+CD28- sejtek citokinszekréciójának vizsgálata alapján ezek a sejtek tekinthetőek a Th1 (INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) citokinek elsődleges forrásának Wegener granulomatózisban. A CD4-pozitív CD28- T-sejteken CD18 és CD57-et valamint intracitoplazmatikusan perforin expresszió mutatható ki, felszínükön nem mutatható ki CD25 (IL-2 receptor/IL-2R) aktivációs marker. Ezzel szemben a CD4+ CD28+ T-sejtek jelentős mennyiségben expresszálják CD25-öt, perforin-t nem és a CD28- sejtekkel összevetve szélesebb spektrumú citokin szekréciót mutattak.

40 Wegener granulomatózisos beteg vizsgálata során összefüggést tudtunk kimutatni a CD4+CD28- sejtek arányának emelkedése és a betegek kora valamint az antiCMV IgG titere közt. A betegek közül 4 esetben, a közelmúltban lezajlott CMV (re)infectio szerológiai jeleit észleltük, emelkedett antiCMV-IgG és antiCMV-IgM formájában. Ezen betegekben a CD4+CD28- sejtek aránya jelentősen magasabb volt mint a antiCMV-IgM negatív esetekben ( $p < 0,05$ ).

## **V. Összefoglalás következtetések**

A szisztémás autoimmun betegségek lefolyása rendszerint hullámzó aktivitást mutat, remissziók és relapszusok tarkítják. A gyulladásos folyamatok aktivitása



az érintett szervekben nem egyidejű, általános aktivitási tünetek hiányában is fennállhat egy-egy szervben aktív, látensen progrediáló folyamat.

Az alveolitisz korai diagnosztizálása fontos feladat, mert az időben elkezdett kezeléssel a folyamat megállítható, a tüdő irreverzibilis károsodásának kialakulása megelőzhető vagy legalábbis a progresszió lassítható. Ezért különös jelentősége van egy, a non-invazív szűrőmódszereken alapuló vizsgálati-követési stratégia kialakításának, ami a fokozott kockázatú betegek kiválasztására koncentrál. Ezen kivizsgálási algoritmus segítségével választhatóak ki az agresszívan kezelendő betegek. A BAL módszerével a kóros folyamat közeléből nyert minta lehetővé teszi a helyi aktivitás vizsgálatát.

A DM/PM-es betegek közt végzett vizsgálatunk eredménye felhívja a figyelmet arra, hogy a poliszisztémás autoimmun kórképek, bár a betegség lefolyása során és sokszor egyidőben több szerver/szervrendszert érintenek, az egyes manifesztációk az alkalmazott kezelésre különböző mértékben reagálnak. Az izomfolyamat remissziója ellenére a szubklinikus alveolitisz perzisztálhat. Az angol nyelvű irodalomban viszonylag kevés adat látott napvilágot arra vonatkozóan, hogy milyen típusú alveolitisz fordul elő a gyulladásos miopátiában szenvedő betegekben. Saját adataink és az ezirányú irodalom áttekintése alapján nem áll fenn egyértelmű összefüggés az alveolitisz sejtösszetétele közt. Az alveoláris mosófolyadék sejtjeinek emelkedett Ki-67 expressziója a helyi gyulladásos mediátorok által kiváltott emelkedett mitotikus aktivitásra utal.

Kimutattuk, hogy a kezelt tüdő WG jelentős reziduális károsodást hagy hátra, jobbra kis kerekárnyékok és vonalak formájában. A HRCT-n ábrázolódó tejüveghomály, a centrálisan kavított granulómák és a nagy granulómák rendszerint aktív betegségekre utalnak. A remisszióban észlelt kis kerekárnyékok feltételezhetően heges maradványok és jelenlétük nem hozható összefüggésbe magasabb relapszus gyakorisággal.

A HRCT, nagyobb szenzitivitása miatt, lényegesen több eltérés detektálására alkalmas, mint a konvencionális röntgen technikák. Azonban a HRCT különbségtételi képessége aktív és heges léziók közt egyértelműen limitált. Különösen a tejüveghomály, centrális üregképződést mutató kerekárnyékok és a nagy átmérőű árnyékok azok, amelyek WG-os betegben nagy biztonsággal aktív, gyulladásos folyamatot jeleznek. Ezzel szemben a kis noduláris léziók, amelyek a leggyakoribb eltérések mind aktív, mind reziduális léziók is lehetnek.

A HRCT előnye a konvencionális röntgenteknikával szemben leginkább a frissen diagnosztizált esetekben jelentős, ahol a korábbi lezajlott folyamatok

differentiáldiagnosztikai szempontból kevésbé jönnek szóba. Hosszabb ideje fennálló WG-ban, az aktív és inaktív betegség közti különbségtétel, a betegség aktivitásra specifikus eltérések jelenlétén, illetve hiányán kell, hogy alapuljon. A HRCT vizsgálatnak ebben, a fentiekben leírt aktivitásra utaló jelek valamint - amennyiben előző vizsgálati eredmény is rendelkezésre áll - az újonnan megjelent nodulusok azonosításával, jelentős szerepe van.

Az orális cyclophosphamid (CYC) + metylprednisolon (MP) kezelés évek óta a WG kezelésének standardját jelenti. Hatásmechanizmusát illetően a B sejt funkció és az antitest termelés jelentős csökkentéséről voltak adatok, ami a CYC elsődlegesen a humorális immunitásra kifejtett gátló hatására utaltak. A MP számos citokin, köztük az INF $\gamma$  produkcióját gátolja. A pulzus cyclophosphamid és metylprednisolon terápiának az emelkedett IL-12 termelésre kifejtett normalizáló hatását tudták igazolni sclerosis multiplexes betegek fokozott INF $\gamma$ -t termelő T sejteiben és monocitáin. A monocita eredetű citokinek, különösen az IL-12, szerepet játszhat immunoregulációs válasz korai Th1 irányú polarizálásában. Úgy tűnik a CYC + MP kezelés hatását a Th1 citokin pattern normalizálása útján fejt ki és ebben a hatásban a CYC lehet a domináló. Vizsgálatunkkal kiterjesztettük ezen megfigyelést azzal, hogy MP dózisának jelentős csökkentését követően is kimutatható a monociták IL-12 és TNF $\alpha$  expresszióját normalizáló hatása. Továbbá kimutattuk, hogy a CYC aktív metabolitja 10<sup>-5</sup>M koncentrációban *in vitro* a WG-os betegek perifériás monocitáin a IL-12 mRNA expressziójának down-regulációját idézte elő. Így klinikai adatok és a kísérleti eredmények alapján a CYC-nak a MP későbbi dóziscsökkentését követően is fennálló, a citokinprofil normalizálására kifejtett hatásának megmaradására következtetünk.

A WG-ban jelentkező limfocitás alveolitiszben azonosított és a betegek szisztémás keringéséből, valamint a felsőlégtűi biopsziás mintákból izolálható különleges fenotípusú T sejtpopulációval végzett vizsgálataink a CD4+CD28-sejtek a Th1-es citokinprofil kialakításában mutatott jelentős szerepére utalnak. A Wegener granulomatózisos betegek BAL és perifériás vér mintáiban expandált CD4+CD28-CD57+ T sejt szubpopuláció nagy mennyiségű INF $\gamma$  és TNF $\alpha$  szekréciójára specializálódott. Ez következményes Th1 válasz irányába történő eltolódást idézhet elő és így a WG patogeneziséhez hozzájárulhat. Eltérő integrin expressziójuk a gyulladás területére történő sequestrációjukban játszhat szerepet, ahol citokinszekréciójuk a granuloma kialakulásához járulhat hozzá.

Az a megfigyelés, hogy ezen sejtek előfordulása a CMV szeropozitív betegekben gyakoribb, különösen fontos ezen ismeretlen patogenezisű megbetegedés

kialakulásában szerepet játszó környezeti hatások azonosításának szempontjából. További vizsgálatokat tartunk szükségesnek annak vizsgálatára, hogy CMV infekció/reinfekció mennyiben befolyásolja a betegség klinikai képét, különös tekintettel ennek a lokalizáltból a generalizált formába történő átmenetében játszott szerepére.

#### **IV. A dolgozat témájával kapcsolatos közlemények:**

##### **Írásos közlemények:**

##### **Angol nyelvű:**

1. Komócsi A, Tóvári E, Kovács J, Czirják L. Physical injury as a provoking factor in three patients with scleroderma. Clin Exp. Rheumatol 2000; 18: 622-624.
2. Kumánovics G, Zibotics H, Juhász E, Dévényi K, Komócsi A, Czirják L.: Subclinical pulmonary involvement assessed by bronchoalveolar lavage in patients with undifferentiated connective tissue disease. Clin Exp. Rheum. 2001;19:551-559.
3. Komócsi A, Tóvári E, Pajor L, Czirják L. Histiocytic necrotising lymphadenitis preceding systemic lupus erythematosus. J Eur Acad Derm Vener 2001; 15: 473-475.
4. Komócsi A, Kumánovics G, Zibotics H, Czirják L. Alveolitis may persist during treatment that sufficiently controls muscle inflammation in myositis. Rheumatol Int 2001; 20: 113-118
5. Lamprecht P, Kumanovics G, Mueller A, Csernok E, Komocsi A, Trabandt A, Gross WL, Schnabel A.: Elevated monocytic IL-12 and TNFalpha production in Wegener's granulomatosis is normalized by cyclophosphamide and corticosteroid therapy. Clin Exp Immunol 2002 Apr;128(1):181-6
6. Komocsi A, Lamprecht P, Csernok E, Mueller A, Holl-Ulrich K, Seitzer U, Moosig F, Schnabel A, Gross WL.: Peripheral Blood and Granuloma CD4(+)CD28(-) T Cells Are a Major Source of Interferon-gamma and Tumor Necrosis Factor-alpha in Wegener's Granulomatosis. Am J Pathol 2002 May;160(5):1717-24
7. Komocsi A., Reuter M., Heller M., Muraközi H., Gross WL., Schnabel A.: Active disease and residual damage in treated Wegener's granulomatosis: an

observational study using pulmonary high-resolution computed tomography. Eur Radiol 2003; 13: 36-42

8. Kumánovics G., Magyarlaki T., Komócsi A., Szekeres Gy., Czirják L.: Simultaneous presence of neutrophil alveolitis and Ki-67 positivity of alveolar macrophages in dermato-/polymyositis and systemic sclerosis Rheum Int. Rheumatol Int 2003; 23: 6-10

### **Magyar nyelvű:**

1. Czirják L, Komócsi A. Tóvári E.: Provokációs tényezők szerepe a szisztémás szklerózis patogenezisében. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2000; 3: 1-6

2. Czirják L, Zibotics H, Pfund Z, Gáti I, Varjú C, Komócsi A, Kumánovics G: Klinikai manifesztációk vizsgálata gyulladásos myopathiákban. Magyar Rheumatológia, 2000; 41: 211-215.

3. Czirják L, Komócsi A.: A microchimerismus esetleges szerepe a szisztémás sclerosis patogenezisében. Táplálkozás Allergia Diéta 2000; 5 (1): 2-6.

4. Komócsi A, Kumánovics G, Czirják L.: A Wegener granulomatózis. Allergológia és Klinikai Immunológia. 2001; 4: 1-7

5. Komócsi A, Kumánovics G, Czirják L.: A Wegener granulomatózisról 11 beteg kapcsán. Magyar Rheumatológia, 2001; 42: 79-84.

6. Kumánovics G., Zibotics H., Komócsi A., Czirják L.: Pulmonális fibrózis pathomechanizmusa systemás autoimmun kórképekben. Allergológia és Klinikai Immunológia 2001;4 (3): 67-73.

7. Kumánovics G., Zibotics H., Komócsi A., Czirják L.: Pulmonális fibrózis, alveolitis systemás autoimmun kórképekben. Allergológia és Klinikai Immunológia 2001;4 (4): 98-106.

### **Előadások:**

### **Angol és német nyelvű:**

1. Lamprecht P, Komocsi A, Csemok E, Mueller A, Seitzer U, Moosig F, Schnabel A, Gross WL: CD4-Positive Cd28-Negative T-Cells are the major source of Th-1 like cytokine production in Wegeners's granulomatosis.

65th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology and  
36th Annual Scientific Meeting of the Association of Rheumatology Health  
Professionals, San Francisco, CA November 10-15., 2001.

Előadáskivonat: Arthritis & Rheumatism 44, no. 9 suppl., 2001.

2. Komocsi A, Muraközy H, Reuter M, Gross WL, Schnabel A.:

Aktivitätsbeurteilung der pulmonalen Wegenerschen Granulomatose mittels  
hochauflösender Computertomographie (HRCT)

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Aachen 13-16  
September 2000

Előadáskivonat: Z Rheumatol 2000; 59:43

3. Komocsi A, Lamprecht P, Csernok E, Müller A, Seitzer U, Moosig F, Trabandt A, Schnabel A, Gross WL.: Expansion und Homing CD28- T-Zellen in granulomatöse Laesionen bei der Wegenerschen Granulomatose nach CMV-Reaktivierung.

Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin 02.02.2001  
Hamburg

4. Komocsi A, Csernok E, Müller A, Moosig F, Dittmann R, Lamprecht P, Schnabel A, Gross WL:

The expanded CD4+CD28-CD57+ T cell subset in Wegener's granulomatosis displays a predominantly polarized INF $\gamma$ +TNF $\alpha$ +IL-2-phenotype and is associated with cytomegalovirus seropositivity.

Joint Annual Meeting of Immunology of the German and Dutch Societies (DGfI, NVvI)

November 29 - December 2, 2000 Düsseldorf

### **Magyar nyelvű:**

1. Komócsi A., Tóvári E., Nagy Z., Czirják L.: Systemás vasculitisek a POTE II. sz. Belklinika immunológiai osztályán.

A Magyar Belgyógyász Társaság dunántúli szekciójának XLIV. vándorgyűlése  
Siófok, 1997.június 12-14.

Előadáskivonat: Magyar Belorvosi Archivum SUPPL. 2/1997.p127.

2. Czirják L., Tóvári E., Kumánovics G., Komócsi A., Nagy Z.: Klinikai -  
laboratóriumi jellemzők vizsgálata nem differenciált kollagenózisban.  
Magyar Reumatológusok Egyesülete 1997. évi vándorgyűlése Bükfürdő-  
Szombathely 1997.dec.4-7.

Előadáskivonat: Magyar Rheumatológia 1997 (3)

3. Komócsi A., Tóvári E., Nagy Z., Magyarlaci T., Tóth T., Czirják L.:  
Veseérintettség polysystemás autoimmun kórképekben. Magyar Nephrologiai  
Társaság Nagygyűlése Pécs, 1997. november 13-15.

4. Komócsi A., Balogh E., Magyarlaci T., Czirják L.: Veseérintettség vizsgálata a  
systemás autoimmun kórképekben.

MAKIT XXVI. Kongresszusa Harkány 1998 május 13-15.

Előadáskivonat: Allergológia és Klinikai Immunológia I. évf. 2. sz. 110.

5. Nagy Z., Kumánovics G., Komócsi A., Tóvári E., Czirják L.: A  
capillarmicroscopia jelentősége a systemás autoimmun kórképek és a Raynaud  
syndroma diagnosztikájában

MAKIT XXVI. Kongresszusa Harkány 1998 május 13-15.

Előadáskivonat: Allergológia és Klinikai Immunológia I. évf. 2. sz. 111.

6. Kumánovics G., Komócsi A., Zibotics H., Zoltán I., Juhász E., Tóth T., Czirják L.:  
Systemás sclerosisos és korai, előfázisos esetek tüdőmanifesztációjának  
összehasonlító vizsgálata. A Magyar Immunológiai Társaság  
XXVIII. Kongresszusa 1998. Harkány, 1998. szeptember 30 - október 2.

7. Kumánovics G, Komócsi A, Tóth T, Czirják L: Bronchoalveoláris lavage  
jelentősége a polysystemás autoimmun betegségek tüdőmanifesztációjának  
vizsgálatában. MRE 99' Debrecen

Előadáskivonat: Magyar Rheumatológia 1999; 40: 171.

8. Tóth M, Nagy M, Komócsi A, Czirják L: Szervesoldószer expositio vizsgálata szisztémás autoimmun kórképekben és Raynaud syndromában  
MRE 99' Debrecen

Előadáskivonat: Magyar Rheumatológia 1999, 40, 171

9. Nagy Z, Tóvári E, Komócsi A, Kumánovics G, Czirják L: Klinikai vizsgálatok nem differenciált collagenosisban  
MRE 99' Debrecen

Előadáskivonat: Magyar Rheumatológia 1999, 40, 167.

10. Nagy Z, Tóvári E, Komócsi A, Kumánovics G, Czirják L: Systemás vasculitisek jellemzői néhány esetünk kapcsán

A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLVI. Vándorgyűlése Zalaegerszeg (Alsópáhok) 1999.június 17-19.

Előadáskivonat: MBA Suppl 1./1999 24.o.

11. Kumánovics G., Komócsi A. Czirják L.: Alveolitis vizsgálata nem differenciált collagenosisban és systemás sclerosisban. Magyar Immunológiai Társaság 1999. évi Kongresszusa, Bük. 1999. október 27-29.

12. Kumánovics G., Tóvári E., Komócsi A., Czirják L.: Klinikai/laboratóriumi vizsgálatok systemás sutoimmun kórképekhez társuló alveolitis és interstitialis tüdőfibrozis esetén. Fiatal Allergológusok Első Fóruma, Budapest. 1999. szeptember 30.

13. Kumánovics G, Komócsi A Czirják L: Alveolitis vizsgálata nem differenciált collagenosisban és systemás sclerosisban, MIT 99'

14. Czirják L, Kumánovics G, Komócsi A: Klinikai immunológiai vizsgálatok nem differenciált kollagenosisban.

A magyar reumatológia '99 A csont és ízület évtizede (2000-2010) jegyében Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Díszterem, 1085 Budapest, A magyar tudomány napja, Budapest, 1999. november 2.

15. Kumánovics G, Magyarlaki T, Szekeres Gy, Zibotics H, Komócsi A, Czirják L:



KI-67 pozitív alveoláris makrofágok és neutrofil alveolitis egyidejű jelenléte  
systemás

sclerosisos és myositises betegekben

A Magyar Immunológiai Társaság Jubileumi (XXX.) Kongresszusa Budapest, 2000,  
október 25-27.

16. Komócsi A Nagy Z, Tóvári E, Kumánovics G, Czirják L: A Wegener  
granulomatózisról 9 eset kapcsán.

MRE 2000' Kecskemét

Előadáskivonat: Magyar Rheumatológia 2000, 3, 148.

17. Czirják L, Zibotics H, Pfund Z, Gáti I, Varjú C, Komócsi A, Kumánovics G:  
Szervi manifesztációk vizsgálata gyulladásos myopathiákban.

MRE 2000' Kecskemét

Előadáskivonat: Magyar Rheumatológia 2000, 3, 148.

A publikációk impact faktora: 16,551

A publikált előadáskivonatok impact faktora: 8,119

Citációk száma:41